WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Integnationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6: C07.I 53/00

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/06738

A1

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

19. Februar 1998 (19.02.98)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP97/04342

(22) Internationales Anmeldedatum: 11. August 1997 (11.08.97)

(30) Prioritätsdaten:

196 33 685.6

12. August 1996 (12.08.96)

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHER-ING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Patente, Müllerstrasse 178, Postfach 65 03 11, D-13342 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MOHR, Jörg-Thorsten [DE/DE]; Zwinglistrasse 4, D-10555 Berlin (DE). NICK-ISCH, Klaus [DE/DE]; Zescher Strasse 14, D-12307 Berlin (DE).

SCHERING (74) Gemeinsamer Vertreter: AKTIENGE-SELLSCHAFT; Patente, Müllerstrasse 178, Postfach 65 03 11, D-13342 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD,

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING DROSPIRENONE (68,78;158,168-DIMETHYLENE-3-OXO-17α-PREGN-4-EN-21,17-CARBOLACTONE, DRSP), AS WELL AS 7α -(3-HYDROXY-1-PROPYL)-68,78;158,168-DIMETHYLENE-58-ANDROSTANE-38,5,178-TRIOL (ZK 92836) AND 68,78;158,168-DIMETHYLENE-58 HYDROXY-5-OXO-17 α -ANDROSTANE-21, 17-CARBOLACTONE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON DROSPIRENON $(6\beta,7\beta;\ 15\beta,16\beta$ -DIMETHYLENE-3-OXO- 17α -PREGN-4-ENE-21,17-CARBOLACTONE, DRSP) SOWIE 7α -(3-HYDROXY-1-PROPYL)- 6β , 7β ; 15β , 16β -DIMETHYLENE-5 β -ANDROSTANE-3 β ,5,17 $\overline{\beta}$ -TRIOL (ZK 92836) UND 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -DIMETHYLENE

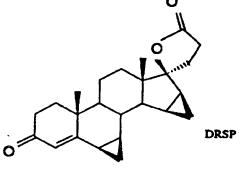
(57) Abstract

The invention pertains to a process producing drospirenone $(6\beta.7\beta:$ 15β , 16β -dimethylene-3-oxo- 17α -pregn-4-en-21,17-carbolactone, DRSP) and 7α -(3-hydroxy-1-propyl-6 β , $7\overline{\beta}$; $15\overline{\beta}$, 16β dimethylene- 5β -androstane- 3β , 5, 17β -triol 92836) and 6β , 7β ; 15β , 16β -dimethylene- 5β hydroxy-3-oxo-17\alpha-androstane-21,17-carbolactone (ZK 90965) used as intermediates in the process.

(57) Zusammenfassung

Verfahren zur Herstellung von Drospirenon $(6\beta,7\beta;$ 15β , 16β -dimethylene-3-oxo- 17α pregn-4-ene-21,17-carbolactone, DRSP) 7α -(3-Hydroxy-1-propyl)- 6β , 7β ; 15β , 16β dimethylene-5 β -androstane-3 β ,5,17 β -triol (ZK 92836)

und 6β , 7β ; 15β , 16β -Dimethylene- 5β -hydroxy-3-oxo- 17α -androstane-21, 17carbolactone (ZK 90965) als Zwischenprodukte des Verfahrens.



(I)

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	
AM	Armenien	FI	Finaland	LT	Litauen		Slowenien
АT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SK	Slowakei
ΑŪ	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SN	Senegal
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	SZ	Swasiland
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD		TD	Tschad
BB	Barbados	GH	'Ghana	MG	Republik Moldau	TG	Togo
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BG	Bulgarien	HU	Ungam		Republik Mazedonien	TR	Turkei
BJ	Benin	IE	Irland	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BR	Brasilien	IL.	Israel	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BY	Belarus	IS.	Island	MR	Mauretanien	UG	Uganda
CA	Kanada	IT		MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CF	Zentralafrikanische Republik		Îtalien	MX	Mexiko		Amerika
CC	Kongo	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CII	Schweiz	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Victnam
CI	Côte d'Ivoire	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CM		KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neusceland	zw	Zimbabwe
CN	Kamerun		Korea	PL	Polen		zimozowe
CU	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumanien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

WO 98/06738 PCT/EP97/04342

Verfahren zur Herstellung von Drospirenon (6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -Dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone, <u>DRSP</u>)

sowie

 7α -(3-Hydroxy-1-propyl)-6β,7β;15β,16β-dimethylene-5β-androstane-3β,5,17β-triol (ZK 92836) und 6β,7β;15β,16β-dimethylene-5β-hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21,17-carbolactone (90965)

als Zwischenprodukte des Verfahrens.

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von Drospirenon (6β,7β; 15β,16 β-Dimethylene-3-oxo-17α-pregn-4-ene-21,17-carbolactone, <u>DRSP</u>), sowie

7α-(3-Hydroxy-1-propyl)-6β,7β;15β,16β-dimethylene-5β-androstane-3β,5,17β-triol (<u>ZK 92836</u>) und 6β,7β;15β,16β-Dimethylene-5β-hydroxy-3-oxo-17α-androstane-21,17-carbolactone (<u>ZK 90965</u>) als Zwischenprodukte des Verfahrens.

20

5

10

Drospirenon (6β,7β; 15β,16β-dimethylene-3-oxo-17α-pregn-4-ene-21,17-carbolactone, DRSP, INN) ist als steroidaler Wirkstoff seit längerem bekannt (DE 26 52 761 C2 und DE 30 22 337 A1) und die Herstellung der letzten 4 Schritte erfolgt im Eintopfverfahren; bei dem nach der Hydrierung von

25 Dimethylenpropinol

ZK 34506 keine der durchlaufenen Zwischenstufen <u>Dimethylenpropanol</u> und <u>5-β-OH-DRSP</u> isoliert werden (siehe nachfolgendes Schema).

Das Dimethylenpropinol ZK 34506 wird in Tetrahydrofuran mit Wasserstoff an Palladium-Kohle zum Dimethylenpropanol ZK 92836 hydriert. Die so erhaltene Hydrierlösung, die das Propanol ZK 92836 als Hauptprodukt und schwankende Anteile an Lactol enthält, wird ohne Isolierung und Zwischenaufarbeitung zum Drospiroenon ZK 30595 (DRSP) umgesetzt.

5

10

15

Hierzu wird zuerst ein Lösungsmittelwechsel von Tetrahydrofuran zu Dimethylformamid vollzogen und anschließend das Propanol bei 40° C mit einem Überschuß von 3,7 Equivalenten Pyridiniumdichromat (PDC) zu einem Gemisch von DRSP und 5-β-OH-DRSP oxidiert. Die 5-β-OH-Funktion im Oxidationsprodukt ist labil gegenüber Säuren, Lewissäuren und basischen Bedingungen bei erhöhten Temperaturen, da in allen Fällen mit der Ausbildung des Δ -4,5-ungesättigten Ketons im Drospirenon ein thermodynamisch stabileres Produkt erhalten wird. Die Eliminierung der β -OH-Funktion im δ - δ -OH-DRSP

verläuft zum thermodynamisch stabileren Drospirenon und konnte nicht unterdrückt werden konnte.

Die Mischung enthält in der Regel wechselnde Anteile der beiden Komponenten, wobei das <u>5-β-OH-DRSP</u> im allgemeinen als Hauptkomponente im Verhältnis von

2-3:1 vorliegt. In der letzten Stufe der Eintopfsequenz wird das Zweikomponenten-Gemisch durch Zugabe von halbkonzentrierter Salzsäure in das <u>DRSP</u>, roh überführt.

10 In der nachstehenden Tabelle sind die letzten vier Betriebsansätze zusammengefaßt.

Ansatz	Ausbeute, roh (%)	Reinheit (100%-Methode)
537201	57,2	98,9
202	63,7	99,09
203	46,5	99,18
204	58,3	98,81
Gesamt	mittlere Ausheute: 56,4	mittlere Reinheit: 98,9

Im Mittel aller Betriebsansätze wird ausgehend vom Dimethylenpropinol eine theoretische Ausbeute von 56% <u>DRSP</u>, roh in einer HPLC-Reinheit von 98,9% erzielt.

15

Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung eines neuen
Herstellungsverfahrens für Drospirenon, welches selektiver und einfacher in der
Durchführung ist, als jenes aus dem Stand der Technik und außerdem
ökologischer ist; (Einsparung einer Chromtrioxid-Oxidation).

Gelöst wird diese Aufgabe gemäß der Lehre der Ansprüche.

Die Erfindung beinhaltet ein Verfahren zur Herstellung von Drospirenon (6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone, DRSP)

5

durch katalytische Hydrierung von 17α -(3-hydroxy-1-propynyl)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-5 β -androstane-3 β ,5,17 β -triol (ZK 34506)

10

in das 7α -(3-hydroxy-1-propyl)- 6β , 7β ; 15β , 16β -dimethylene- 5β -androstane- 3β ,5, 17β -triol (ZK 92836)

anschließende Oxidation mittels käuflicher Rutheniumsalze wie RuCl₃, RuO₂, KRuO₄, K₂RuO₄, vorzugsweise jedoch in Gegenwart katalytischer Mengen von RuCl₃ (1mol%), und herkömmlichen, einfachen Oxidationsmitteln wie tButylhydroperoxyd, N-Methyl-morpholin-N-oxid, M₂S₂O₈ (M=Na, K), MXOy (M=Li, Na, K; X=B, Cl, Br, I; y=1-4), vorzugsweise jedoch 1-3 Equivalenten NaBrO₃, in Lösungsmitteln wie Acetonitril, Chloroform, Methylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff, Wasser, Tetrahydrofuran, tert-Butanol, Ethylacetat oder Kombinationen hiervon, vorzugsweise jedoch in einem Acetonitril-Wasser-Gemisch in der Zusammensetzung Acetonitril: Wasser = 1:1, in das 6β,7β;15β, 16β-dimethylene-5β-hydroxy-3-oxo-17α-androstane-21,17-carbolactone (ZK 90965)

und anschließende Wasserabspaltung.

15

WO 98/06738

Die Erfindung beinhaltet als eine Schlüsselreaktion die Ruthenium katalysierte Oxidation von Dimethylenpropanol ZK 92836 zum 5-β-OH-DRSP ZK 90965 und die anschließende Wassereliminierung zum Drospirenon ZK 30595 in einem zweistufigen Verfahren.

5

Analog zum bekannten Verfahren aus dem Stand der Technik wird im erfindungsgemäßen Verfahren Dimethylenpropinol ZK 34506 in Tetrahydrofuran mit Wasserstoff an Palladium-Kohle hydriert. Die Hydrierlösung wird anschließend einem Lösungsmittelwechsel von Tetrahydrofuran auf Acetonitril unterworfen. Die Acetonitril-Lösung wird mit 10 einer katalytischen Menge Rutheniumtrichlorid (1mol%) und 3 Equivalenten Natriumbromat bei 40°-60° C gezielt zum <u>5-β-OH-DRSP</u> oxidiert. Trotz der großen Labilität des <u>5-β-OH-DRSP</u> gegenüber Säuren, Lewissäuren wie beispielsweise der Chromverbindungen im alten Betriebsverfahren, starken Basen oder hohen Temperaturen, die in allen Fällen auf die hohe Triebkraft zur 15 Bildung des thermodynamisch stabileren Δ-4,5-ungesättigten Ketons zurückzuführen ist, gelingt unter den gewählten Reaktionsbedingungen die selektive Synthese des 5-β-OH-DRSP, ohne das eine Drospiroenonbildung zu beobachten ist. Das 5-β-OH-DRSP kann durch eine (betrieblich) einfach durchzuführende

Die Ausbeuten liegen im Bereich von 68% bis 75% über die beiden Stufen Hydrieren und anschließende Oxidation.

Wasserfällung aus der Reaktionslösung isoliert werden.

25

20

Aus eigenen Versuchen ist bekannt, daß das Drospiroenon bei Säureeinwirkung nach zwei Reaktionswegen zersetzt werden kann. Einmal wird das Drospiroenon unter sauren Bedingungen leicht in das epimere Isolacton ZK 35096 überführt.

5

ZK 35096

Das zweite Nebenprodukt entsteht durch einen HCl-Angriff auf die 6,7-Methylengruppe, der zu dem Ringöffnungsprodukt <u>ZK 95673</u> führt.

10

ZK 95673

Beide Nebenprodukte werden unter den Reaktionsbedingungen des neuen Verfahrens soweit zurückgedrängt, daß sie nur noch in einer Größenordnung von <0,2% zu beobachten sind.

Bei der Eliminierung wird eine Ausbeute von 96% d.Th. erzielt. Die

Gesamtausbeute des neuen Verfahrens liegt damit im Bereich von 65% bis
72% d. Theorie.

WO 98/06738 PCT/EP97/04342

Ein weiterer sehr wesentlicher Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens gegenüber dem Stand der Technik liegt im Bereich der Ökologie. Es ist gelungen, die bisher verwendeten toxischen Chromverbindungen, die in Form der Pyridiniumdichromat -Salze bislang zur Oxidation verwendet wurden und hinterher in Form ihrer Lösungen entsorgt werden müssen, durch katalytische Mengen eines Metalls zu ersetzen. Zudem ist es möglich, daß eingesetzte Acetonitril-Wasser-Gemisch durch azeotrope Destillation zu recyclen, so daß auch keine Gefahr für die Umwelt zu erwarten ist.

10

Weiter beinhaltet die Erfindung die Zwischenprodukte, 7α -(3-Hydroxy-1-propyl)- 6β , 7β ; 15β , 16β -dimethylene- 5β -androstane- 3β ,5, 17β -triol (ZK 92836) und 6β , 7β ; 15β , 16β -Dimethylene- 5β -hydroxy-3-oxo- 17α -androstane-21,17-carbolactone (90965).

Beispiele:

umgesetzt werden.

 6β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21,17-carbolactone

50 g 17α-(3-Hydroxy-1-propynyl)-6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -dimethylene-5 β -androstane-3 β ,5,17 β -triol wird in 1000 ml THF in der Gegenwart von 10 g Palladium auf Kohle (10%) und 3 ml Pyridin hydriert bis 2 Equivalente Wasserstoff aufgenommen werden. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und die Lösung bis zur Trockne eingeengt, wobei 52,7 g 7 α -(3-hydroxy-1-propyl)-6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -dimethylene-5 β -androstane-3 β ,5,17 β -triol erhalten werden, die ohne Reinigung weiter

15

20

25

5

50, 2 g 7α-(3-hydroxy-1-propyl)-6β,7β; 15β,16β-dimethylene-5β-androstane-3β,5,17β-triol werden in 250 ml Acetonitril suspendiert und auf 45° C erwärmt. Hierzu werden 0,52g Rutheniumtrichlorid gelöst in 10 ml Wasser und 62,46 g Natriumbromat gelöst in 250 ml Wasser getropft. Es wird 2 Stunden bei 50° C nachgerührt und die Lösung anschließend durch Zugabe von 1000 ml Wasser gequencht. Es werden 200 ml Ethylacetat zugesetzt, die Phasen getrennt und anschließend die wäßrige Phase mit 600 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und anschließend bis zur Trockne eingeengt. Hierbei werden 43,44 g 6β,7β;15β,16β-Dimethylene-5β-hydroxy-3-oxo-17α-androstane-21,17-carbolactone als Rohprodukt erhalten. Durch Umkristallisieren aus Aceton-Isoether erhält man 35,7g 6β,7β;15β,16β-Dimethylene-5β-hydroxy-3-oxo-17α-androstane-21,17-

carbolactone mit einem Schmelzpunkt von 216°-218°C. Der Drehwert liegt bei -65,6°

(Natriumlinie, c=1,02 in CHCl3).

Bestimmung bei 93% liegt.

5

10

15

6β,7β; 15β,16β-Dimethylene-3-oxo-17α-pregn-4-ene-21,17-carbolactone

28 g 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21,17-carbo-lactone werden in 280 ml THF suspendiert und anschließend mit 10 mol%,

1,5g p-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach 30 Minuten werden 125 ml ges. NaCl-Lösung und 8,2 ml 1n NaOH-Lösung zugegeben. Nach Phasentrennung wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockne eingengt, wobei 25,67g 6β,7β; 15β,16β-dimethylene-3-oxo-17α-pregn-4-ene-21,17-carbolactone als Rohprodukt erhalten, dessen Reinheit nach HPLC-

Die weitere Aufreinigung kann durch Chromatographie erfolgen.

20 Der Schmelzpunkt der chromatographierten Substanz liegt bei 197,5° -200° C.

Patentansprüche

- 1.) Verfahren zur Herstellung von Drospirenon
- (6β,7β; 15β,16β-dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone,
- 5 DRSP)

durch katalytische Hydrierung von 17α-(3-hydroxy-1-propynyl)-6β,7β;15β,16β10 dimethylene-5β-androstane-3β,5,17β-triol (ZK 34506)

in das 7α -(3-hydroxy-1-propyl)-6 β , 7β ; 15 β ,16 β -dimethylene-5 β -androstane-3 β ,5,17 β -triol (ZK 92836),

5

Oxidation in Gegenwart eines Rutheniumsalzes in das 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-

5β-hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21,17-carbolactone (ZK 90965)

10

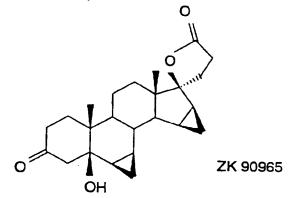
und anschließende Wasserabspaltung.

2.) 7α -(3-hydroxy-1-propyl)-6 β , 7β ;15 β ,16 β -dimethylene-5 β -androstane-3 β ,5,17 β -triol (ZK 92836)

5

3.) 6β , 7β ; 15β , 16β -Dimethylene- 5β -hydroxy-3-oxo- 17α -androstane-

21,17-carbolactone (ZK 90965)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte onal Application No PCT/EP 97/04342

A. CLASS	SIFICATION OF SUBJECT MATTER C07J53/00		
According	to International Patent Classification (IPC) or to both national cl	and IDC	
	S SEARCHED	assincation and IPC	
	documentation searched (classification system followed by class	sification symbols)	
IPC 6	C07J		
Document	ation searched other than minimum documentation to the extent	that such documents are inclu	ded in the fields searched
Electronic	data base consulted during the international search (name of d	ata base and, where practical.	search terms used)
C. DOCUM	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	T		
04.090.,	Citation of Security, with indication, where appropriate, or to	ne relevant passages	Relevant to claim No.
X	D. BITTLER ET AL: "Synthesis Spirorenone - A Novel Highly A	of Active	2
	Aldosterone Antagonist" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATION vol. 21, no. 9, 1982, WEINHEIM	NAL EDITION., 1 DE.	
	pages 696-697, XP002047531	•	
Υ	see page 696, column 2; figure	: 1	1-3
Υ	EP 0 075 189 A (SCHERING A.G.) 1983	30 March	1~3
	see examples G,H		
Υ	EP 0 051 143 A (SCHERING A.G.) see page 10; examples G,H	12 May 1982	1-3
Y	WO 90 14344 A (GAF CHEMICALS C November 1990	ORP) 29	1-3
	see the whole document		
			·
Furth	ner documents are tisted in the continuation of box C.	X Patent family me	mbers are listed in annex.
* Special cat	tegones of cited documents :	"T" later document publis	hed after the international filing date
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		or phonty date and r	not in conflict with the application but the principle or theory underlying the
filling da	locument but published on or after the international ate at which may throw doubts on priority claim(s) or	"X" document of particula cannot be considere	r relevance; the claimed invention d novel or cannot be considered to
Which is	s cited to establish the publication date of another or other special reason (as specified)	"Y" document of particula	step when the document is taken alone r relevance; the claimed invention
O" docume: other m	nt referring to an oral disclosure, use, exhibition or neans	cannot be considered document is combined	d to involve an inventive step when the ad with one or more other such docu-
"P" documer later the	nt published prior to the international filing date but an the priority date cialmed	in the art. "&" document member of	ation being obvious to a person skilled the same patent family
Date of the a	ctual completion of theinternational search		international search report
	November 1997	04/12/199	97
Name and ma	ailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2	Authorized officer	
	NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Watchorn,	Р

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

PCT/EP 97/04342

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0075189 A	30-03-83	AU 555388 B AU 8845882 A CA 1203796 A DK 411882 A JP 1689312 C JP 3057917 B JP 58065299 A US 4435327 A	25-09-86 31-03-83 29-04-86 22-03-83 11-08-92 03-09-91 18-04-83 06-03-84
EP 0051143 A	12-05-82	DE 3042136 A AT 8274 T DK 484781 A,B, JP 1021759 B JP 1535183 C JP 57122798 A US 4416985 A US 4614616 A	09-06-82 15-07-84 04-05-82 24-04-89 21-12-89 30-07-82 22-11-83 30-09-86
WO 9014344 A	2 9 -11-90	US 5106995 A CA 2014351 A EP 0471020 A JP 4505321 T	21-04-92 05-11-90 19-02-92 17-09-92

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte onales Aktenzeichen
PCT/FP 07/04242

4 10 10			101/EF 9//04342
ÎPK 6	SIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES C 07 J 5 3 / 00		
	Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen	Klassifikation und der IPK	·
	ERCHIERTE GEBIETE		
IPK 6	erter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssy C07J	rmbole)	
Recherchi	erte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichunger	n, soweit diese unter die reche	rchierten Gebiete fallen
Während d	der internationalen Recherche konsultierle elektronische Datenban	k (Name der Datenbank und d	evil. verwendete Suchbegriffe)
C. ALS W	ESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Ang	Table der in Betracht kannen	ton T-de
			Sen Teile Betr. Anspruch Nr.
X	D. BITTLER ET AL: "Synthesis o Spirorenone - A Novel Highly Ac Aldosterone Antagonist" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONA Bd. 21, Nr. 9, 1982, WEINHEIM	tive	2
Y	Seiten 696-697, XP002047531	• · · · •	
•	siehe Seite 696, Spalte 2; Abbi	laung 1	1-3
Y	EP 0 075 189 A (SCHERING A.G.): 1983 siehe Beispiele G,H	30.März	1-3
Y	EP 0 051 143 A (SCHERING A.G.) siehe Seite 10; Beispiele G,H	l2.Mai 1982	1-3
Y	WO 90 14344 A (GAF CHEMICALS COR 29.November 1990 siehe das ganze Dokument	RP)	1-3
erune		X Siehe Anhang Pate	entfamilie
A" Veröffent aber nic E" åtteres D Anmeld L" Veröffent scheine anderen soll ode: ausgefü D" Veröffent eine Ber Veröffent dem bee	Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen: titchung, die den aligemeinen Stand der Technik definiert, cht als besonders bedeutsam anzusehen ist lokument, das jedoch erst am oder nach dam internationalen edatum veröffentlicht worden ist lichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhalt er- n zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer n zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer n im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden r die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie hirt) lichung, die alch auf eine mündliche Offenbarung, nutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht lichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach anspruchten Prioritätisdatum veröffentlicht worden ist	Anmeldung nicht koäldige Erfindung zugrundellege Erfindung zugrundellege Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von bes kann allein aufgrund die erfinderlescher Tätigkeit t "Y" Veröffentlichung von bes kann nicht als auf erfind werden, wenn die Veröff veröffentlichungen diese Verbindung für ein "&" Veröffentlichung, die Mäg	g, die nach deminternationalen Anmeldedatum m veröffentlicht worden ist und mit der ert, sondern nur zum Verständnis des der enden Prinzipe oder der ihr zugrundellegenden sonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung iser Veröffentlichung nicht als neu oder auf beruhend betrachtet werden sonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung erischer Tätigkeit beruhend betrachtet fentlichung mit erner oder mehreren anderen er Kategorie in Verbindung gebracht wird und ien Fachmann nahellegend ist gied dereelben Patentfamilie ist
	.November 1997	Absendedatum des Inter 04/12/1997	mationalen Recherchenberichts
ame und Pos	stanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk	Bevollmächtigter Bedient	
	Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni, Fax: (+31-70) 340-3016	Watchorn,	P

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patenfamilie genören

Inte neles Aktenzeichen
PCT/EP 97/04342

Im Recherchenbericht ngeführtes Palentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0075189 A	30-03-83	AU 555388 B	25-09-86
		AU 8845882 A	31-03-83
		CA 1203796 A	29-04-86
		DK 411882 A	22-03-83
		JP 1689312 C	11-08-92
		JP 3057917 B	03-09-91
		JP 58065299 A	18-04-83
		US 4435327 A	06-03-84
EP 0051143 A	12-05-82	DE 3042136 A	09-06-82
		AT 8274 T	15-07-84
		DK 484781 A.B.	04-05-82
		JP 1021759 B	24-04-89
		JP 1535183 C	21-12-89
		JP 57122798 A	30-07-82
		US 4416985 A	22-11-83
		US 4614616 A	30-09-86
WO 9014344 . A	29-11-90	US 5106995 A	21-04-92
		CA 2014351 A	05-11-90
		EP 0471020 A	19-02-92
		JP 4505321 T	17-09-92